

PCT

WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM
Internationales Büro



INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

(51) Internationale Patentklassifikation 6: C07D 239/54, 239/60, 285/16, A61K 31/505	A1	(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 96/17831 (43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 13. Juni 1996 (13.06.96)
(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP95/04802		(74) Gemeinsamer Vertreter: BYK GULDEN LOMBERG CHEMISCHE FABRIK GMBH; Byk-Gulden-Strasse 2, D-78467 Konstanz (DE).
(22) Internationales Anmeldedatum: 7. December 1995 (07.12.95)		(81) Bestimmungsstaaten: AU, BG, BY, CA, CN, CZ, EE, FI, HU, JP, KR, LT, LV, MX, NO, NZ, PL, RO, RU, SG, SI, SK, UA, US, europäisches Patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).
(30) Prioritätsdaten: 3709/94-8 7. December 1994 (07.12.94) CH		(71) Anmelder (<i>für alle Bestimmungsstaaten ausser US</i>): BYK GULDEN LOMBERG CHEMISCHE FABRIK GMBH [DE/DE]; Byk-Gulden-Strasse 2, D-78467 Konstanz (DE).
(72) Erfinder (<i>für alle Bestimmungsstaaten ausser CA US</i>): BOER, Rainer; Christoph-Daniel-Schenck-Strasse 20, D-78464 Konstanz (DE). BOSS, Hildegard; Staader Thalweg 4, D-78464 Konstanz (DE). ELTZE, Manfrid; Schützenstrasse 20, D-78462 Konstanz (DE). BELLER, Klaus-Dieter; Franz-Moser-Strasse 5, D-78465 Konstanz (DE). SANDERS, Karl; Mainaustrasse 207d, D-78464 Konstanz (DE). BRAND, Ursula; Tägermoosstrasse 22, D-78462 Konstanz (DE).		(72) Erfinder; und (75) Erfinder/Anmelder (<i>nur für US</i>): PRÜSSE, Wolfgang [DE/DE]; Scheffelstrasse 24, D-78476 Allensbach (DE). ULRICH, Wolf-Rüdiger [DE/DE]; Hebelstrasse 3, D-78464 Konstanz (DE).

(54) Titel: URACIL DERIVATIVES

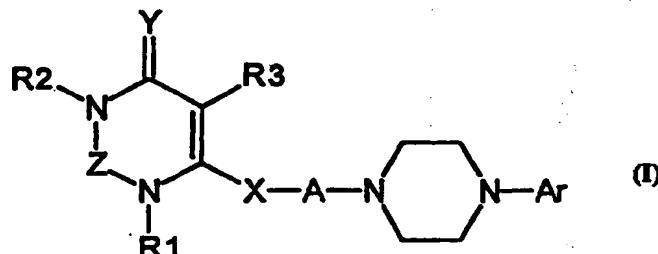
(54) Bezeichnung: URACILDERRIVATE

(57) Abstract

Disclosed are compounds of formula I, in which the substituents and symbols have the meanings indicated in the description. These compounds are novel 5-HT_{1A}-agonists and α₁-adrenoceptor blockers.

(57) Zusammenfassung

Verbindungen der Formel (I), worin die Substituenten und Symbole die in der Beschreibung genannten Bedeutungen haben, stellen neue 5-HT_{1A}-Agonisten und α₁-Adrenozeptorenblocker dar.



LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AT	Oesterreich	GA	Gabon	MR	Mauretanien
AU	Australien	GB	Vereinigtes Königreich	MW	Malawi
BB	Barbados	GE	Georgien	NE	Niger
BE	Belgien	GN	Guinea	NL	Niederlande
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland	NO	Norwegen
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	NZ	Nenzeland
BJ	Benin	IE	Irland	PL	Polen
BR	Brasilien	IT	Italien	PT	Portugal
BY	Belarus	JP	Japan	RO	Rumänien
CA	Kanada	KE	Kenya	RU	Russische Föderation
CF	Zentrale Afrikanische Republik	KG	Kirgisistan	SD	Sudan
CG	Kongo	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	SE	Schweden
CH	Schweiz	KR	Republik Korea	SI	Slowenien
CI	Côte d'Ivoire	KZ	Kasachstan	SK	Slowakei
CM	Kamerun	LI	Liechtenstein	SN	Senegal
CN	China	LK	Sri Lanka	TD	Tschad
CS	Tschechoslowakei	LU	Luxemburg	TG	Togo
CZ	Tschechische Republik	LV	Lettland	TJ	Tadschikistan
DE	Deutschland	MC	Monaco	TT	Trinidad und Tobago
DK	Dänemark	MD	Republik Moldau	UA	Ukraine
ES	Spanien	MG	Madagaskar	US	Vereinigte Staaten von Amerika
FI	Finnland	ML	Mali	UZ	Usbekistan
FR	Frankreich	MN	Mongolei	VN	Vietnam

- 1 -

Uracilderivate

Anwendungsgebiet der Erfindung

Die Erfindung betrifft Verbindungen, die in der pharmazeutischen Industrie als Wirkstoffe für die Herstellung von Arzneimitteln verwendet werden sollen.

Bekannter technischer Hintergrund

Im US-Patent 3,957,786 werden substituierte Uracilderivate beschrieben, die sich insbesondere durch eine ausgeprägte blutdrucksenkende Wirkung auszeichnen.

Beschreibung der Erfindung

Überraschenderweise wurde nun gefunden, daß die nachfolgend näher beschriebenen Verbindungen ausgeprägte Affinität für 5-HT_{1A}-Rezeptoren und eine differenzierte Affinität für Subtypen der α₁-Adrenozeptoren besitzen.

Gegenstand der Erfindung sind Verbindungen der Formel I (siehe beiliegendes Formelblatt), worin

R1 1-4C-Alkyl bedeutet,

R2 1-4C-Alkyl bedeutet,

R3 Wasserstoff (H), 1-7C-Alky1, 3-7C-Alkenyl, 1-4C-Alkoxy, Halogen, Halo-1-4C-alkyl, Cyan-1-4C-alkyl, 1-4C-Alkoxycarbonyl, Nitro, Hydroxyiminomethyl, Methoxyiminomethyl oder eine Gruppe -CH₂-RI bedeutet, worin RI den in der Formel I an den Substituenten R3 gebundenen Rest bedeutet,

A einen geradkettigen oder verzweigten 1-5C-Alkylenrest bedeutet,

Ar einen durch R4, R5 und R6 substituierten Phenylrest bedeutet, worin

R4 Wasserstoff, Halogen, Nitro, Trifluormethyl, Hydroxy, 1-4C-Alkoxy, ganz oder teilweise durch Fluor substituiertes 1-4C-Alkoxy, Amino oder 1-4C-Alkylcarbonylamino bedeutet,

- 2 -

R5 Wasserstoff, Halogen oder 1-4C-Alkoxy bedeutet und
R6 Wasserstoff oder 1-4C-Alkoxy bedeutet, oder worin
R4 und R5 zueinander orthoständig sind und gemeinsam einen
1-Hydroxymethyl-ethylenedioxyrest [-O-CH(CH₂OH)-CH₂-O-] bedeuten
und

R6 Wasserstoff bedeutet,

- X die Gruppierung NH oder CO-NH bedeutet,
- Y Sauerstoff (O) oder Schwefel (S) bedeutet und
- Z CO oder SO₂ bedeutet,
und ihre Salze,

wobei

R3 nicht Wasserstoff (H), 1-7C-Alkyl, Halogen oder Nitro bedeutet, wenn

R4 Wasserstoff, Halogen, 1-4C-Alkoxy oder Trifluormethyl,

R5 Wasserstoff, Halogen oder 1-4C-Alkoxy,

R6 Wasserstoff oder 1-4C-Alkoxy,

- X die Gruppierung NH,

- Y Sauerstoff (O) und

- Z CO bedeutet.

1-4C-Alkyl steht für geradkettige oder verzweigte Alkylreste mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen. Beispielsweise seien genannt der Butyl-, iso-Butyl-, sec.-Butyl-, tert.-Butyl-, Propyl-, Isopropyl-, Ethyl- und der Methylrest.

1-7C-Alkyl steht für geradkettige oder verzweigte Alkylreste mit 1 bis 7 Kohlenstoffatomen. Beispielsweise seien genannt der Heptyl-, Isoheptyl- (2-Methylhexyl-), Hexyl-, Isohexyl- (2-Methylpentyl-), Neoheptyl- (2,2-Dimethylbutyl-), Pentyl-, Isopentyl- (3-Methylbutyl-), Neopentyl- (2,2-Dimethylpropyl-), Butyl-, iso-Butyl-, sec.-Butyl-, tert.-Butyl-, Propyl-, Isopropyl-, Ethyl- und der Methylrest.

3-7C-Alkenyl steht für einen geradkettigen oder verzweigten Alkenylrest mit 3 bis 7 Kohlenstoffatomen. Als bevorzugte 3-7C-Alkenylreste seien der 2-Butenyl-, der 3-Butenyl-, der 1-Propenyl- und der 2-Propenylrest (Allylrest) genannt.

- 3 -

1-4C-Alkoxy steht für einen Rest, der neben dem Sauerstoffatom einen der vorstehend genannten 1-4C-Alkylreste enthält. Beispielsweise seien der Methoxy- und der Ethoxyrest genannt.

Halogen im Sinne der vorliegenden Erfindung ist Brom, Chlor und Fluor.

Halo-1-4C-alkyl steht für einen der vorstehend genannten 1-4C-Alkylreste, der durch eines der vorstehend genannten Halogenatome substituiert ist. Beispielsweise sei der 3-Chlorpropylrest genannt.

Cyan-1-4C-alkyl steht für einen der vorstehend genannten 1-4C-Alkylreste, der durch eine Cyangruppe substituiert ist. Beispielsweise sei der 2-Cyanethylrest genannt.

1-4C-Alkoxycarbonyl steht für einen Rest, der neben der Carbonylgruppe einen der vorstehend genannten 1-4C-Alkoxyreste enthält. Beispielsweise seien der Methoxycarbonyl- und der Ethoxycarbonylrest genannt.

Hydroxyiminomethyl steht für den Rest $-\text{CH}=\text{N}-\text{OH}$, Methoxyiminomethyl für den Rest $-\text{CH}=\text{N}-\text{OCH}_3$.

Wenn R3 die Bedeutung $-\text{CH}_2\text{-RI}$ hat, so liegt eine Verbindung der Formel $\text{RI}-\text{CH}_2\text{-RI}$ vor, worin RI den in der Formel I an den Substituenten R3 gebundenen Rest bedeutet.

Geradketiges oder verzweigtes 1-5C-Alkylen ist beispielsweise Methylen ($-\text{CH}_2$), Ethylen ($-\text{CH}_2\text{-CH}_2-$), Trimethylen ($-\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2-$), Tetramethylen ($\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2-$), 1,2-Dimethylethylen [$-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{-CH}(\text{CH}_3)-$], 1,1-Dimethylethylen [$-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{-CH}_2-$], 1,1-Dimethylpropylen [$-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2-$], 2,2-Dimethylethylen [$-\text{CH}_2\text{-C}(\text{CH}_3)_2-$], Isopropyliden [$-\text{C}(\text{CH}_3)_2-$] und 1-Methylethylen [$-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{-CH}_2-$]. Bevorzugt ist die Gruppe Trimethylen (Propylen).

Als ganz oder teilweise durch Fluor substituiertes 1-4C-Alkoxy seien beispielsweise der 1,2,2-Trifluorethoxy, der 2,2,3,3,3-Pentafluorpropoxy-, der Perfluorethoxy- und insbesondere der 1,1,2,2-Tetrafluorethoxy-, der Trifluormethoxy-, der 2,2,2-Trifluorethoxy- und der Difluormethoxyrest genannt.

1-4C-Alkylcarbonyl steht für einen Rest, der neben der Carbonylgruppe einen der vorstehend genannten 1-4C-Alkylreste enthält. Beispielsweise sei der Acetylrest genannt.

1-4C-Alkylcarbonylamino steht für eine Aminogruppe, die durch einen der vorstehend genannten 1-4C-Alkylcarbonylreste substituiert ist. Beispielsweise sei der Acetamidorest genannt.

Wenn R4 und R5 gemeinsam einen 1-Hydroxymethyl-ethylen-dioxyrest bedeuten, so liegt - gemeinsam mit dem Phenylrest, an den R4 und R5 gebunden sind - ein 2,3-Dihydro-2-hydroxymethyl-1,4-benzodioxanylrest vor, wobei sich die Substituenten R4 und R5 bevorzugt in 2- und 3-Position zur Phenylbindungsstelle befinden, so daß bevorzugt ein 2,3-Dihydro-2-hydroxymethyl-1,4-benzodioxan-5-ylrest vorliegt. Bei diesem Rest handelt es sich um einen chiralen Rest. Die Erfindung umfaßt sowohl die Enantiomeren als auch Mischungen der Enantiomeren in jedem beliebigen Mischungsverhältnis, einschließlich der Racemate. Bevorzugt ist der 2,3-Dihydro-2-hydroxymethyl-1,4-benzodioxan-5-ylrest, bei dem im chiralen Kohlenstoffatom die Substituenten (gemäß Cahn, Ingold und Prelog) in S-Konfiguration angeordnet sind.

Als Salze kommen für Verbindungen der Formel I vor allem alle Säureadditionssalze in Betracht. Besonders erwähnt seien die pharmakologisch verträlichen Salze der in der Galenik üblicherweise verwendeten anorganischen und organischen Säuren. Pharmakologisch unverträgliche Salze, die beispielsweise bei der Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen im industriellen Maßstab als Verfahrensprodukte zunächst anfallen können, werden durch dem Fachmann bekannte Verfahren in pharmakologisch verträgliche Salze übergeführt. Als solche eignen sich wasserlösliche und wasserunlösliche Säure-additionssalze mit Säuren wie beispielsweise Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Phosphorsäure, Salpetersäure, Schwefelsäure, Essigsäure, Zitronensäure, D-Gluconsäure, Benzoësäure, 2-(4-Hydroxybenzoyl)-benzoësäure, Buttersäure, Sulfosalicylsäure, Maleinsäure, Laurinsäure, Äpfelsäure, Fumarsäure, Bernsteinsäure, Oxalsäure, Weinsäure, Embonsäure, Stearinsäure, Toluolsulfosäure, Methansulfonsäure oder 3-Hydroxy-2-naphthoësäure, wobei die Säuren bei der Salzherstellung - je nachdem, ob es sich um eine ein- oder mehrbaige Säure handelt und je nachdem, welches Salz gewünscht wird - im äquimolaren oder einem davon abweichenden Mengenverhältnis eingesetzt werden.

Besonders erwähnenswert sind solche Verbindungen der Formel I, worin R1 1-4C-Alkyl bedeutet,

- 5 -

- R2 1-4C-Alkyl bedeutet,
R3 Wasserstoff (H), 1-4C-Alkyl, 3-4C-Alkenyl, 1-4C-Alkoxy, Cyan-1-4C-alkyl, 1-4C-Alkoxycarbonyl, Hydroxyiminomethyl, Methoxyiminomethyl oder eine Gruppe $-\text{CH}_2\text{-RI}$ bedeutet, worin RI den in der Formel I an den Substituenten R3 gebundenen Rest bedeutet,
A einen geradkettigen 2-4C-Alkylenrest bedeutet,
Ar einen durch R4, R5 und R6 substituierten Phenylrest bedeutet, worin
R4 Wasserstoff, Halogen, Nitro, Hydroxy, 1-4C-Alkoxy, ganz oder teilweise durch Fluor substituiertes 1-4C-Alkoxy, Amino oder 1-4C-Alkylcarbonylamino bedeutet,
R5 Wasserstoff, Halogen oder 1-4C-Alkoxy bedeutet und
R6 Wasserstoff oder 1-4C-Alkoxy bedeutet, oder worin
R4 und R5 zueinander orthoständig sind und gemeinsam einen 1-Hydroxy-methyl-ethylenedioxyrest $[-\text{O}-\text{CH}(\text{CH}_2\text{OH})-\text{CH}_2-\text{O}-]$ bedeuten und
R6 Wasserstoff bedeutet,
X die Gruppierung NH oder CO-NH bedeutet,
Y Sauerstoff (O) oder Schwefel (S) bedeutet und
Z CO oder SO_2 bedeutet,
und ihre Salze,
wobei
R3 nicht Wasserstoff (H) oder 1-4C-Alkyl bedeutet, wenn
R4 Wasserstoff, Halogen oder 1-4C-Alkoxy,
R5 Wasserstoff, Halogen oder 1-4C-Alkoxy,
R6 Wasserstoff oder 1-4C-Alkoxy,
- X die Gruppierung NH,
Y Sauerstoff (O) und
Z CO bedeutet.

Weiterhin sind solche Verbindungen der Formel I besondérs erwähnenswert, worin

- R1 1-4C-Alkyl bedeutet,
R2 1-4C-Alkyl bedeutet,

- 6 -

R3 Wasserstoff (H), 1-4C-Alkyl, 3-4C-Alkenyl, 1-4C-Alkoxy, Cyan-1-4C-alkyl, 1-4C-Alkoxycarbonyl, Hydroxyiminomethyl, Methoxyiminomethyl oder eine Gruppe $-\text{CH}_2\text{-RI}$ bedeutet, worin RI den in der Formel I an den Substituenten R3 gebundenen Rest bedeutet,

A einen Trimethylenrest bedeutet,

Ar einen durch R4, R5 und R6 substituierten Phenylrest bedeutet, worin

R4 Wasserstoff, Halogen, Nitro, Hydroxy, 1-4C-Alkoxy oder ganz oder teilweise durch Fluor substituiertes 1-4C-Alkoxy bedeutet,

R5 Wasserstoff, Halogen oder 1-4C-Alkoxy bedeutet und

R6 Wasserstoff oder 1-4C-Alkoxy bedeutet, oder worin

R4 und R5 zueinander orthoständig sind und gemeinsam einen 1-Hydroxy-methyl-ethylendioxyrest $[-\text{O}-\text{CH}(\text{CH}_2\text{OH})-\text{CH}_2-\text{O}-]$ bedeuten und

R6 Wasserstoff bedeutet,

X die Gruppierung NH oder CO-NH bedeutet,

Y Sauerstoff (O) bedeutet und

Z CO bedeutet,

und ihre Salze,

wobei

R3 nicht Wasserstoff (H) oder 1-4C-Alkyl bedeutet, wenn

R4 Wasserstoff, Halogen oder 1-4C-Alkoxy,

R5 Wasserstoff, Halogen oder 1-4C-Alkoxy,

R6 Wasserstoff oder 1-4C-Alkoxy und

X die Gruppierung NH bedeutet.

Weiterer Gegenstand der Erfindung ist ein Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der Formel I, das dadurch gekennzeichnet ist, daß man

a) Verbindungen der Formel II (siehe beiliegendes Formelblatt), worin R1, R2, R3, Y und Z die oben angegebenen Bedeutungen haben und M eine Abgangsgruppe (z.B. -Br oder -Cl) oder eine an eine Carbonylgruppe gebundene Abgangsgruppe (z.B. -CO-Br oder -CO-Cl) bedeutet, mit Verbindungen der Formel III (siehe beiliegendes Formelblatt), worin A und Ar die oben angegebenen Bedeutungen haben umsetzt, oder daß man

b) Verbindungen der Formel IV (siehe beiliegendes Formelblatt), worin R1, R2, R3, A, X, Y und Z die oben angegebenen Bedeutungen haben und L eine

- 7 -

Abgangsgruppe (z.B. ein Halogenatom) bedeutet, mit Verbindungen der Formel V (siehe beiliegendes Formelblatt), worin Ar die oben angegebene Bedeutung hat, umsetzt, oder daß man

- c) Verbindungen der Formel I, in denen R3 Wasserstoff bedeutet, mit solchen reaktiven Verbindungen umsetzt, die - unter Abspaltung dieses Wasserstoffatoms in einer Kondensationsreaktion, oder unter Addition dieses Wasserstoffatoms an eine Doppelbindung - den gewünschten, von Wasserstoff verschiedenen Substituenten R3 ergeben, oder daß man
- d) zur Herstellung der Verbindungen I, in denen R3 die Gruppe $-\text{CH}_2\text{-RI}$ bedeutet, Verbindungen der Formel I, in denen R3 Wasserstoff bedeutet, mit Formaldehyd umsetzt, oder daß man
- e) zur Herstellung der Verbindungen I, in denen R3 Hydroxyiminomethyl bedeutet, Verbindungen der Formel I, in denen R3 $-\text{CH=O}$ bedeutet, mit Hydroxylamin umsetzt, oder daß man
- f) zur Herstellung der Verbindungen I, in denen R3 Methoxyiminomethyl bedeutet, Verbindungen der Formel I, in denen R3 Hydroxyiminomethyl bedeutet, methyliert, oder daß man
- g) zur Herstellung der Verbindungen I, in denen Y Schwefel (S) bedeutet, Verbindungen der Formel I, in denen Y Sauerstoff (O) bedeutet, sulfidiert, oder daß man
- h) zur Herstellung der Verbindungen I, in denen R4 Amino bedeutet, Verbindungen der Formel I, in denen R4 Nitro bedeutet, reduziert, oder daß man
- i) zur Herstellung der Verbindungen I, in denen R4 1-4C-Alkylcarbonylamino bedeutet, Verbindungen der Formel I, in denen R4 Amino bedeutet, acyliert,

und daß man gewünschtenfalls anschließend erhaltene Verbindungen der Formel I in ihre Salze überführt, oder daß man erhaltene Salze in die freien Verbindungen überführt.

- 8 -

Die Durchführung des Verfahrens entsprechend den Varianten a) bis i) erfolgt als Analogieverfahren auf eine dem Fachmann an sich bekannte Weise.

Die Umsetzung erfolgt jeweils in geeigneten, inerten Lösungsmitteln, in Gegenwart eventuell erforderlicher Hilfsreagenzien (wie beispielsweise Hilfsbasen, etwa bei den Varianten a, b oder i) und bei der für die jeweilige Reaktion zweckmäßigen Temperatur.

Welche Lösungsmittel und Hilfsreagenzien im einzelnen infrage kommen, bei welchen Temperaturen zu arbeiten ist und welche Reaktionszeiten eingehalten werden müssen, ist dem Fachmann aufgrund seines Fachwissens geläufig. Die nachfolgenden Beispiele dienen hierzu als exemplarische Erläuterung.

- 9 -

Beispiele

1. 1,3,5-Trimethyl-6-[{[3-[4-(3,4-dibrom-6-methoxyphenyl)-1-piperazinyl]propyl}amino]-2,4(1H,3H)-pyrimidindion

3,8 g (20 mmol) 1,3,5-Trimethyl-6-chlor-2,4(1H,3H)-pyrimidindion werden mit 9,6 g (20 mmol) 1-(3-Aminopropyl)-4-(3,4-dibrom-6-methoxyphenyl)-piperazin und 15,2 ml (80 mmol, 11,5 ml) Tripropylamin in 40 ml Dimethylsulfoxid 5 h auf 140°C erwärmt.

Nach Aufnehmen mit 600 ml Essigester, waschen mit 200 ml 1 N NaOH, zweimal mit 400 ml Wasser und 200 ml NaCl-gesättigtem Wasser wird die organische Phase mit MgSO₄ getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wird säulenchromatographisch über 400 g Kieselgel (Fließmittel erst Essigester, später Essigester/Methanol = 10:1) gereinigt. Man erhält auf diese Weise 3,0 g (27 %) der Titelverbindung vom Schmp. 153-155°C.

Das Vorprodukt 1-(3-Aminopropyl)-4-(3,4-dibrom-6-methoxyphenyl)-piperazin ist erhältlich durch Bromierung von 1-(2-Methoxyphenyl)-piperazin mit Brom in a) konz. H₂SO₄ und anschließend b) in Eisessig, Umsetzung mit N-(3-Brompropyl)phthalimid zu 1-[3-(N-Phthalimidopropyl)]-4-(3,4-dibrom-6-methoxyphenyl)piperazin (Schmp. 158-161°C) und Spaltung mit Hydrazinhydrat (Zersetzungstemperatur des Dioxalats 204°C).

2. Bis[1,3-dimethyl-6-[{[3-[4-(2-methoxyphenyl)-1-piperazinyl]propyl}amino]-2,4(1H,3H)-pyrimidindion-5,5']methan

7,75 g (20 mmol) 1,3-Dimethyl-6-[{[3-[4-(2-methoxyphenyl)-1-piperazinyl]propyl}amino]-2,4(1H,3H)-pyrimidindion werden mit 50 ml eines Ethanol/Wasser-Gemisches (80:20) und 6,4 ml (80 mmol) einer 36,3 %igen wässrigen Formaldehyd-Lösung versetzt und 5 h bei 50°C gerührt. Nach Zugabe von 0,4 g KOH wird weitere 2 h bei 50°C gerührt, die Lösung im Vakuum bis zum zäh-ölichen Rückstand eingeengt, mit 50 ml Wasser und 100 ml Dichlormethan extrahiert, die organische Phase mit NaCl-Lösung gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet, eingeengt und der Rückstand aus Essigester umkristallisiert. Man erhält auf diese Weise 6,6 g (83 %) der Titelverbindung vom Schmp. 133-136°C.

- 10 -

Die Herstellung des als Ausgangsprodukt dienenden 1,3-Dimethyl-6-[[3-[4-(2-methoxyphenyl)-1-piperazinyl]propyl]amino]-2,4(1H,3H)-pyrimidindions ist in der DE-PS 1 942 405 beschrieben.

3. 5-Cyanethyl-1,3-Dimethyl-6-[[3-[4-(2-ethoxyphenyl)-1-piperazinyl]propyl]amino]-2,4(1H,3H)-pyrimidindion

4,3 g (15 mmol) 6-(3-Chlorpropylamino)-5-cyanethyl-1,3-dimethyl-2,4(1H,3H)-pyrimidindion und 4,2 g (15 mmol) 1-(2-Ethoxyphenyl)piperazin werden in 50 ml Xylool mit 11,4 ml (60 mmol) Tripropylamin 14 h auf 140°C erhitzt. Das Reaktionsgemisch wird im Vakuum eingeengt, der Rückstand mit 50 ml Wasser und 200 ml Essigester aufgenommen, mit 300 ml 1 N NaOH versetzt, extrahiert und getrennt. Der organische Extrakt wird mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, getrocknet und das nach Entfernen des Lösungsmittels erhaltene Öl säulenchromatographisch gereinigt (Kieselgel neutral, Fließmittel anfangs Essigester/Petrolether 1:1, später nur Petrolether). Aus den Produktfraktionen erhält man in einer Ausbeute von 57 % die Titelverbindung vom Schmp. 133-136°C (aus Ether).

Das Vorprodukt 6-(3-Chlorpropylamino)-5-cyanethyl-1,3-dimethyl-2,4(1H,3H)-pyrimidindion wird durch Reaktion von 6-(3-Chlorpropylamino)-1,3-dimethyl-2,4(1H,3H)-pyrimidindion mit Acrylnitril erhalten (Aceton/K₂CO₃, 18 h 60°C, Ausbeute 50 %, Schmp. 122-124°C).

4. Bis[1,3-dimethyl-6-[[3-[4-(2-ethoxy-4-fluorophenyl)-1-piperazinyl]propyl]amino]-2,4(1H,3H)-pyrimidindion-5,5']methan

Analog zu Beispiel 2 erhält man aus 1,3-Dimethyl-6-[[3-[4-(2-ethoxy-4-fluorophenyl)-1-piperazinyl]propyl]amino]-2,4(1H,3H)-pyrimidindion mit Formaldehyd und KOH (Molverhältnis 1:5:1) nach 20 h Röhren bei RT die Titelverbindung in einer Ausbeute von 76 % vom Schmp. 141-143°C (aus Essigester).

Das als Ausgangsprodukt eingesetzte 1,3-Dimethyl-6-[3-[4-(2-ethoxy-4-fluorophenyl)-1-piperazinyl]propyl]amino]-2,4(1H,3H)-pyrimidindion wird analog dem im Beispiel 2 genannten Ausgangsprodukt hergestellt (Ausbeute 56 %, Schmp. 148-150°C).

- 11 -

5. 1,3-Dimethyl-2,4(1H,3H)-pyrimidindion-6-carbonsäure-[3-[4-(2-methoxyphenyl)-1-piperazinyl]propylamid]

3,5 g (20 mmol) 1,3-Dimethyl-2,4(1H,3H)-pyrimidindion-6-carbonsäure werden zur Herstellung des Säurechlorids mit 20 ml Thionylchlorid 1 h am Rückfluß erhitzt. Das überschüssige Thionylchlorid wird im Vakuum abdestilliert. Der Rückstand wird in 10 ml Dichlormethan gelöst und unter Eiskühlung werden 5 g (20 mmol) 1-(2-Methoxyphenyl)-4-(3-aminopropyl)piperazin und 3 g (30 mmol) Triethylamin in 20 ml Dichlormethan zugetropft. Nach 18 h bei RT werden 150 ml Wasser, 20 ml 2 N NaOH und 50 ml Dichlormethan zugegeben, die organische Phase wird abgetrennt, mit Wasser gewaschen, getrocknet und im Vakuum das Lösungsmittel entfernt. Aus dem Rückstand erhält man 3,6 g (43 %) der Titelverbindung vom Schmp. von 96-99°C (nach Umfällen aus Wasser/Ethanol = 4:1 und Umkristallisieren aus Toluol/Ether; die Substanz enthält 0,5 Mol Wasser).

Die Herstellung der 1,3-Dimethyl-2,4(1H,3H)-pyrimidindion-6-carbonsäure ist beschrieben von M. P. Groziak im J. Am. Chem. Soc. 104, 6434 (1982).

6. 1,3,5-Trimethyl-6-[3-[4-(2-tetrafluorethoxyphenyl)-1-piperazinyl]propylaminol-2,4(1H,3H)-pyrimidindion

Analog zum Beispiel 1 wird durch Einsatz von 6-Chlor-1,3,5-trimethyl-2,4-(1H,3H)-pyrimidindion und 1-(3-Aminopropyl)-4-(2-tetrafluorethoxyphenyl)-piperazin mit Triethylamin in 20 ml Ethylenglykolmonomethylether (16 h Rückfluß) die Titelverbindung in einer Ausbeute von 15 % vom Schmp. 120-124°C erhalten.

Das Vorprodukt 1-(3-Aminopropyl)-4-(2-tetrafluorethoxyphenyl)piperazin erhält man analog zu dem im Beispiel 1 beschriebenen Vorprodukt durch Spaltung des 1-(N-Pthalimidopropyl)-4-(2-tetrafluoroethoxyphenyl)piperazins nach bekannter Methode (Ausbeute 35 %, Zersetzungstemperatur des Dihydrochlorids, das ein Mol Wasser enthält, 153°C).

- 12 -

7. 5-Allyl-1,3-dimethyl-6-[3-[4-(2-ethoxy-4-fluorophenyl)-1-piperazinyl]-propyl]aminol-2,4(1H,3H)-pyrimidindion

Analog zu Beispiel 3 wird durch Reaktion von 5-Allyl-1,3-dimethyl-6-(3-chlorpropylamino)-2,4(1H,3H)-pyrimidindion mit 1-(2-Ethoxy-4-fluorophenyl)-piperazin in XyloL und Tripropylamin (14 h Rückfluß) nach säulenchromatographischer Reinigung die Titelverbindung vom Schmp. 103-105°C in einer Ausbeute von 55 % erhalten.

Das Ausgangsprodukt 5-Allyl-1,3-dimethyl-6-(3-chlorpropylamino)-2,4(1H,3H)-pyrimidindion erhält man durch Reaktion von 1,3-Dimethyl-6-(3-chloropropylamino)-2,4(1H,3H)-pyrimidindion mit Allylbromid (Aceton/K₂CO₃, 70 h 60°C), Ausbeute 80%, Schmp. 74-76°C.

Das Hydrochlorid des 1-(2-Ethoxy-4-fluorophenyl)piperazins wird aus 2-Ethoxy-4-fluoranilin und Bis(2-chlorethyl)amin erhalten; Ausbeute 56 %, Schmp. 199-200°C.

8. 5-Cyanethyl-1,3-dimethyl-6-[3-[4-(2-tetrafluorethoxyphenyl)-1-piperazinyl]propyl]aminol-2,4(1H,3H)-pyrimidindion

Analog zum Beispiel 3 erhält man die Titelverbindung aus 5-Cyanethyl-6-(3-chlorpropylamino)-1,3-dimethyl-2,4(1H,3H)-pyrimidindion mit 1-(2-Tetrafluorethoxyphenyl)piperazin. Ausbeute 41 %, Schmp. 130-132°C.

Das als Ausgangsprodukt dienende 1-(2-Tetrafluorethoxyphenyl)-piperazin wird aus 2-Tetrafluorethoxyanilin und Bis(2-chlorethyl)amin erhalten (Ausbeute an öligem Hydrochlorid 44 %).

9. 1,3,5-Trimethyl-6-[3-[4-((2,3-dihydro-2-hydroxymethyl)-1,4-benzodioxin-5-yl)-1-piperazinyl]propyl]aminol-2,4(1H,3H)-pyrimidindion

Analog zum Beispiel 1 wird unter Einsatz von 1-(3-Aminopropyl)-4-((2,3-dihydro-2-hydroxymethyl)-1,4-benzodioxin-5-yl)piperazin, das durch Spaltung der entsprechenden Phthalimidoverbindung erhalten wird (Ausbeute 73 %, Öl), die Titelverbindung hergestellt (Ausbeute 61 %, Schmp. 119-122°C).

1-(3-Aminopropyl)-4-((2,3-dihydro-2-hydroxymethyl)-1,4-benzodioxin-5-yl)piperazin ist erhältlich aus 1-((2,3-Dihydro-2-hydroxymethyl)-1,4-benzodioxin-5-yl)piperazin (dessen Benzoësäureester in EP 138280 beschrieben ist) analog zur Herstellung des Vorproduktes des Beispiels 1 mit N-(3-Brompropyl)phthalimid und Spaltung mit Hydrazinhydrat (Ausbeute 73 %).

10. Bis[1,3-dimethyl-6-[3-[4-((2,3-dihydro-2-hydroxymethyl)-1,4-benzodioxin-5-yl)-1-piperazinyl]propyl]amino]-2,4(1H,3H)-pyrimidindion-5,5'lmethan

Analog zu Beispiel 2 oder 4 erhält man durch Einsatz von 1,3-Dimethyl-6-[[3-[4-((2,3-dihydro-2-hydroxymethyl)-1,4-benzodioxin-5-yl)-1-piperazinyl]propyl]amino]-2,4(1H,3H)-pyrimidindion die Titelverbindung in einer Ausbeute von 83 % mit einem Schmp. von 134-137°C.

Die Ausgangsverbindung ist durch Reaktion von 6-(3-Chlorpropylamino)-1,3-dimethyl-2,4(1H,3H)-pyrimidindion mit 1-((2,3-Dihydro-2-hydroxymethyl)-1,4-benzodioxin-5-yl)piperazin zu erhalten (Ausbeute 55 %, Zersetzungstemperatur des Trihydrochlorids 208°C).

11. 5-Allyl-1,3-dimethyl-6-[3-[4-(2-tetrafluorethoxyphenyl)-1-piperazinyl]propylamino]-2,4(1H,3H)-pyrimidindion

Nach der Methode des Beispiels 3 werden das Pyrimidindion des Beispiels 7 und das Piperazin des Beispiels 8 umgesetzt. Die Titelverbindung wird in einer Ausbeute von 25 % mit einer Zersetzungstemperatur des Fumarats von 145°C erhalten.

12. 1,3-Dimethyl-5-ethoxycarbonyl-6-[3-[4-(2-methoxyphenyl)-1-piperazinyl]propylamino]-2,4(1H,3H)-pyrimidindion

Die Reaktion der Ausgangsverbindung des Beispiels 2 mit Chloressigsäure-ethylester (Suspension in Pyridin, erst 0°C, dann 1 h bei 22°C, dann 0,5 h Rückfluß, Reinigung säulenchromatographisch) ergibt die Titelverbindung in 39 %iger Ausbeute vom Schmp. 104-106°C.

13. 1,3,5-Trimethyl-6-[3-[4-(2-hydroxyphenyl)-1-piperazinyl]propylamino]-2,4(1H,3H)-pyrimidindion

Das aus 6,8 g (30 mmol) 1,3,5-Trimethyl-6-(3-hydroxypropylamino)-2,4(1H,3H)-pyrimidindion mit Thionylchlorid hergestellte 1,3,5-Trimethyl-6-(3-chlorpropylamino)-2,4(1H,3H)-pyrimidindion wird mit 4,5 g (25 mmol) 1-(2-Hydroxyphenyl)piperazin in 140 ml Xylool und 20 ml Tripropylamin 15 h am Rückfluß gekocht. Das nach üblicher Aufarbeitung erhaltene dunkle Öl wird säulenchromatographisch über Kieselgel mit Dichlormethan/Methanol (1-10 %) gereinigt. Aus den Produktfraktionen wird aus Essigester/Ethanol mit Fumarsäure das Fumarat gefällt, Ausbeute 5,9 g (47 %), Schmp. 203-205°C.

Die Ausgangsverbindung 1-(2-Hydroxyphenyl)piperazin wird durch Spaltung von 1-(2-Methoxyphenyl)piperazin mit Pyridin-Hydrochlorid nach bekanntem Verfahren (Molverhältnis 1:10, 4 h 180°C) in einer Ausbeute von 92 % vom Schmp. 125-128°C erhalten.

14. 1,3,5-Trimethyl-6-[3-[4-(2-methoxy-4-nitrophenyl)-1-piperazinyl]propylaminol-2,4(1H,3H)-pyrimidindion

Analog zum Beispiel 13 wird 1,3,5-Trimethyl-6-(3-chlorpropylamino)-2,4(1H,3H)-pyrimidindion (130 mmol) mit 1-(2-Methoxy-4-nitrophenyl)piperazin (100 mmol) und Tripropylamin (75 ml) in 300 ml Diglyme 14 h am Rückfluß gekocht. Nach Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum wird wie üblich aufgearbeitet und nach säulenchromatographischer Reinigung erhält man die Titelverbindung in 79 %iger Ausbeute (Schmp. 131-133°C).

1-(2-Methoxy-4-nitrophenyl)piperazin wird erhalten nach Nitrierung von 1-Acetyl-4-(2-methoxyphenyl)piperazin mit 33 %iger Salpetersäure in Eisessig und anschließender Hydrolyse durch Kochen mit konz. Salzsäure, Ausbeute 58 %, Schmp. 89-91°C.

- 15 -

15. 1,3-Dimethyl-5-methoxyiminomethyl-6-[[3-[4-(2-methoxyphenyl)-1-piperazinyl]propyl]aminol-2,4(1H,3H)-pyrimidindion

20,1 g (43,5 mmol) 1,3-Dimethyl-5-hydroxyiminomethyl-6-[[3-[4-(2-methoxyphenyl)-1-piperazinyl]propyl]amino]-2,4(1H,3H)-pyrimidindion werden in 100 ml Ethanol gelöst, 11,6 ml (61 mmol) 30 %ige Natriummethylat-Lösung und 5,8 ml (7,7 g, 61 mmol) Dimethylsulfat zugeben und es wird 2 h am Rückfluß erhitzt. Nach Abdestillieren des Ethanols im Vakuum wird mit 100 ml Wasser und 50 ml 1 N NaOH versetzt und dreimal mit 75 ml Dichlormethan extrahiert; die vereinigten Extrakte werden über Magnesiumsulfat getrocknet und der Eindampfrückstand wird aus 50 ml Ethanol kristallisiert. Auf diese Weise werden 14,6 g (76 %) der Titelverbindung mit einem Schmp. 107-109°C erhalten.

16. 1,3-Dimethyl-5-hydroxyiminomethyl-6-[[3-[4-(2-methoxyphenyl)-1-piperazinyl]propyl]aminol-2,4(1H,3H)-pyrimidindion

Aus 1,3-Dimethyl-5-formyl-6-[[3-[4-(2-methoxyphenyl)-1-piperazinyl]propyl]amino]-2,4(1H,3H)-pyrimidindion, das aus 1,3-Dimethyl-6-[[3-[4-(2-methoxyphenyl)-1-piperazinyl]propyl]amino]-2,4(1H,3H)-pyrimidindion durch Reaktion mit POCl_3/DMF nach Vilsmeier-Haak erhalten wird (Ausbeute 78 %, Schmp. 121-123°C), wird die Titelverbindung mit Hydroxylamin-Hydrochlorid/Natriumacetat in Ethanol (2 h Rückfluß) erhalten. Ausbeute nach Umkristallisation aus Methanol 48 % des Methanol-Adduktes, Zersetzungstemperatur ab 96°C.

17. 1,3-Dimethyl-5-methoxy-6-[[3-(4-(2-methoxyphenyl)-1-piperazinyl)-propyl]amino-2,4-(1H,3H)-pyrimidindion

Auf analoge Weise wie in Beispiel 1 beschrieben, erhält man aus 1,3-Dimethyl-5-methoxy-6-chlor-2,4(1H,3H)-pyrimidindion und 1-(3-Aminopropyl)-4-(2-methoxyphenyl)-piperazin die Titelverbindung in 79 %iger Ausbeute vom Schmp. 112-113°C.

- 16 -

18. 5-{3-[4-(2-Methoxy-phenyl)-piperazin-1-yl]-propylamino}-2,6-dimethyl-1,1-dioxo-6H-[1,2,6]thiadiazin-3-on

Analog zum Beispiel 1 wird unter Verwendung von 120 mmol 6H-2,3-Dihydro-2,6-dimethyl-3-oxo-5-chlor-1,2,6-thiadiazine-1,1-dioxide und 240 mmol 1-(2-Methoxyphenyl)-4-(3-aminopropyl)piperazin durch 1,5 stündiges Schmelzen bei 125°C und nach Reinigung mittels Säulenchromatographie über Kieselgel und Umkristallisieren aus Essigester die Titelverbindung vom Schmp. 137-139°C erhalten (Ausbeute 36 %).

Die Ausgangsverbindung 6H-2,3-Dihydro-2,6-dimethyl-3-oxo-5-chlor-1,2,6-thiadiazin-1,1-dioxid ist erhältlich durch Chlorierung der 5-Hydroxyverbindung mit $\text{POCl}_3/\text{H}_3\text{PO}_4$ (2 h Rückfluß), Ausbeute 40 %, Schmp. 51-2°C. Die Herstellung der Hydroxyverbindung ist bekannt und erfolgt durch Umsatz von Dimethylsulfamid und Malonsäuredichlorid [P. Goya et al., Can. J. Chem. 65, 298 (1987)], Ausbeute 89 %, Schmp. 92-93°C.

19. 6-{3-[4-(2-Methoxy-phenyl)-piperazin-1-yl]-propylamino}-1,3-dimethyl-4-thioxo-3,4-dihydro-1H-pyrimidin-2-on

Nach der Methode von A. R. Lapucha, Synthesis 1987, 256 werden aus je 10 mmol 1,3-Dimethyl-6-[(3-[4-(2-methoxyphenyl)-1-piperazinyl]propyl)amino]-2,4(1H,3H)-pyrimidindion und Tetraphosphordecasulfid P_4S_{10} in 15 ml Diglyme und 40 mmol NaHCO_3 (4 h erhitzen auf 140°C) 35 % der Titelverbindung vom Schmp. 171-174°C erhalten.

20. 1,3,5-Trimethyl-6-[[3-[4-(4-amino-2-methoxyphenyl)-1-piperazinyl]propylamino]-2,4(1H,3H)-pyrimidindion

50 mmol 1,3,5-Trimethyl-6-[(3-[4-(2-methoxy-4-nitrophenyl)-1-piperazinyl]-propyl)amino]-2,4(1H,3H)-pyrimidindion werden nach bekannter Methode in Ethanol/Wasser mit Hydrazinhydrat/Raney-Nickel reduziert. Man erhält nach säulenchromatographischer Reinigung und Umkristallisation aus Ethylacetat 73 % der Titelverbindung vom Schmp. 146-148°C. Die Ausgangssubstanz ist das Produkt des Beispiels 14.

- 17 -

21. 1,3,5-Trimethyl-6-[3-[4-(4-acetylamino-2-methoxyphenyl)-1-piperazi-
nnylpropylaminol-2,4(1H,3H)-pyrimidindion

Die Substanz des Beispiels 20 wird in bekannter Weise mit Essigsäureanhydrid acetyliert (1 h 110°C). Man erhält in einer Ausbeute von 28 % die Titelverbindung vom Schmp. 178-180°C.

Gewerbliche Anwendbarkeit

Die Verbindungen der Formel I und ihre Salze besitzen wertvolle pharmakologische Eigenschaften, die sie gewerblich verwertbar machen. Sie weisen insbesondere eine hohe Affinität zu 5-HT_{1A}-Rezeptorbindungsstellen auf. Darüberhinaus zeichnen sie sich durch eine differenzierte α₁-Adrenozep- tor-Subtyp-antagonistische Wirksamkeit aus. Trotz ihrer Affinität zur 5-HT_{1A}-Bindungsstelle und zu α₁-Rezeptor-Subtypen weisen sie aber nur eine vergleichsweise weniger stark ausgeprägte blutdrucksenkende Wirkung auf.

In ihren ausgezeichneten Eigenschaften, die verbunden sind mit einer großen therapeutischen Breite und dem Fehlen wesentlicher Nebenwirkungen, erweisen sich die erfindungsgemäßen Verbindungen und ihre Salze als besonders geeignet für den Einsatz in der Human- und Veterinärmedizin, wobei sie insbesondere zur Behandlung solcher Krankheiten eingesetzt werden können, die durch 5-HT_{1A}-Agonisten bzw. α₁-Adrenorezeptorenblocker therapierbar sind. In diesem Zusammenhang sind vor allem Krankheiten zu nennen, die auf zentralnervösen Störungen beruhen (z.B. akute und chronische Angstzustände, Depressionen, Anorexie, Sexualstörungen, Psychosen), Schlafstörungen, senile Störungen der mentalen Funktion (z.B. senile Demenz), cerebrale Ischämien, apoplexia cerebri, aber auch Krankheiten, die mit einer übersteigerten Vasokonstriktion (z.B. arterieller Bluthochdruck) oder einer erhöhten Muskelkontraktion in bestimmten Bereichen (z.B. neurogene Blasenstörungen, Prostatahypertrophie) einhergehen.

Ein weiterer Gegenstand der Erfindung sind daher die erfindungsgemäßen Verbindungen zur Anwendung bei der Behandlung und/oder Prophylaxe der vorstehend genannten Krankheiten.

Ebenso umfaßt die Erfindung die Verwendung der erfindungsgemäßen Verbindungen zur Herstellung von Arzneimitteln, die zur Behandlung und/oder Prophylaxe der vorstehend genannten Krankheiten eingesetzt werden.

Weiterhin umfaßt die Erfindung die Verwendung der erfindungsgemäßen Verbindungen zur Behandlung und/oder Prophylaxe der vorstehend genannten Krankheiten.

Ein weiterer Gegenstand der Erfindung sind Arzneimittel, die ein oder mehrere Verbindungen der Formel I und/oder ihre pharmakologisch verträglichen Salze enthalten.

Die Arzneimittel werden nach an sich bekannten, dem Fachmann geläufigen Verfahren hergestellt. Als Arzneimittel werden die erfindungsgemäßen pharmakologisch wirksamen Verbindungen (= Wirkstoffe) entweder als solche, oder vorzugsweise in Kombination mit geeigneten pharmazeutischen Hilfs- oder Trägerstoffen in Form von Tabletten, Dragees, Kapseln, Suppositorien, Pflastern (z.B. als TTS), Emulsionen, Suspensionen oder Lösungen eingesetzt, wobei der Wirkstoffgehalt vorteilhafterweise zwischen 0,1 und 95 % beträgt und wobei durch die entsprechende Wahl der Hilfs- und Trägerstoffe eine auf den Wirkstoff und/oder auf den gewünschten Wirkungseintritt genau angepaßte galenische Darreichungsform (z.B. eine Retardform oder eine magensaftresistente Form) erzielt werden kann.

Welche Hilfs- bzw. Trägerstoffe für die gewünschten Arzneimittelformulierungen geeignet sind, ist dem Fachmann aufgrund seines Fachwissens geläufig. Neben Lösemitteln, Gelbildnern, Suppositoriengrundlagen, Tablettenhilfsstoffen und anderen Wirkstoffträgern können beispielsweise Antioxidantien, Dispergiermittel, Emulgatoren, Entschäumer, Geschmackskorrigentien, Konservierungsmittel, Lösungsvermittler, Farbstoffe oder insbesondere Permeationspromotoren und Komplexbildner (z.B. Cyclodextrine) verwendet werden.

Die Wirkstoffe können oral, parenteral oder percutan appliziert werden.

Im allgemeinen hat es sich in der Humanmedizin als vorteilhaft erwiesen, den oder die Wirkstoffe bei oraler Gabe in einer Tagesdosis von etwa 0,05 bis etwa 30, vorzugsweise 0,1 bis 10, insbesondere 0,2 bis 6 mg/kg Körpergewicht, gegebenenfalls in Form mehrerer, vorzugsweise 1 bis 4 Einzelgaben zur Erzielung des gewünschten Ergebnisses zu verabreichen. Bei einer parenteralen Behandlung können ähnliche bzw. (insbesondere bei der intravenösen Verabreichung der Wirkstoffe) in der Regel niedrigere Dosierungen zur Anwendung kommen. Die Festlegung der jeweils erforderlichen optimalen Dosie-

- 20 -

rung und Applikationsart der Wirkstoffe kann durch jeden Fachmann aufgrund seines Fachwissens leicht erfolgen.

Sollen die erfindungsgemäßen Verbindungen und/oder Salze zur Behandlung der oben genannten Krankheiten eingesetzt werden, so können die pharmazeutischen Zubereitungen auch einen oder mehrere pharmakologisch aktive Bestandteile anderer Arzneimittelgruppen, wie Antacida, beispielsweise Aluminiumhydroxyd, Magnesiumaluminat; Tranquilizer, wie Benzodiazepine, beispielsweise Diazepam; Spasmolytika, wie z.B. Bietamiverin, Camylofin, Anticholinergica, wie z.B. Oxyphencyclimin, Phencarbamid; Lokalanästhetika, wie z.B. Tetracain, Procain; gegebenenfalls auch Fermente, Vitamine oder Aminosäuren enthalten.

Biologische Untersuchungen**Bestimmung der Affinitäten von Substanzen zu α_1 -Rezeptor-Subtypen und 5-HT_{1A}-Rezeptoren**

Die Affinität von Substanzen zu α_1 -Rezeptor-Subtypen wurde in Radioliganden Bindungsstudien mit [³H]Prazosin als Radioligand bestimmt. 50-200 µg Membranen aus Rattenhirn-Kortex wurden in einem Gesamtvolumen von 0,5-1 ml mit [³H]Prazosin (0,2 bis 0,5 nmol/l) in Gegenwart steigender Konzentrationen an Substanzen inkubiert. Als Inkubationspuffer wurde 50 mmol/l Tris/HCl pH 7,5, 1 mmol/l EDTA, 0,1 mmol/l PMSF verwendet. Die unspezifische Bindung wurde in separaten Ansätzen in Gegenwart von 10 µmol/l Phentolamin oder 1 µmol/l Prazosin bestimmt. Nach 1 h bei 37°C wurde die gebundene Radioaktivität durch rasche Filtration des Inkubationsansatzes bei 0°C über Glasfaserfilter von der freien Radioaktivität getrennt. Die Filter wurden zweimal mit je 3,5 ml kaltem Filtrationspuffer (50 mmol/l Tris/HCl pH 7,4, 10 mmol/l MgCl₂, 10 % Polyethylenglykol 6000) gewaschen. Die filtergebundene Radioaktivität wurde durch Flüssigkeits-Szintillationszählung bestimmt. Substanzen mit Subtypselektivität für die α_1 -Rezeptorsubtypen wurden erneut in Gegenwart von 3 nmol/l WB 4101 getestet. WB 4101 blockiert die Bindung von [³H]Prazosin zum α_{1A} -Rezeptorsubtyp und die verbleibende Bindung entspricht derjenigen am α_{1B} -Rezeptor.

Die Affinität von Substanzen zum 5-HT_{1A}-Rezeptor wurde in Radioliganden Bindungsstudien mit [³H]8-OH-DPAT als Radioligand bestimmt. 50-150 µg Membranen aus Schweinehirn-Kortex wurden in einem Gesamtvolumen von 0,25-0,5 ml mit [³H]8-OH-DPAT (0,2 bis 0,4 nmol/l) in Gegenwart steigender Konzentrationen an Substanzen inkubiert. Als Inkubationspuffer wurde 50 mmol/l Tris/HCl pH 8,2, 1 mmol/l 1 MnCl₂ verwendet. Die unspezifische Bindung wurde in separaten Ansätzen in Gegenwart von 10 µmol/l 5-HT bestimmt. Nach 30 min bei 23°C wurde die gebundene Radioaktivität durch rasche Filtration des Inkubationsansatzes bei 0°C über Glasfaserfilter von der freien Radioaktivität getrennt. Die Filter wurden zweimal mit je 3,5 ml kaltem Filtrationspuffer (50 mmol/l Tris/HCl pH 7,4, 10 mmol/l MgCl₂, 10 % Polyethylenglykol 6000) gewaschen. Die filtergebundene Radioaktivität wurde durch Flüssigkeits-Szintillationszählung bestimmt.

Für jede Substanz wurden Dosis-Antwortkurven mittels nichtlinearer Regression mit dem Inplot-Programm (GraphPad, Sorento, CAL, USA) erstellt. IC₅₀-Werte wurden um die eingesetzte Konzentration des Radioliganden nach der Formel von Cheng und Prusoff korrigiert. Die resultierenden K_i-Werte (siehe nachfolgende Tabelle) geben die Affinität der jeweiligen Substanz zum getesteten Rezeptor wieder. Die gemäß dem vorstehend näher erläuterten Modell untersuchten erfindungsgemäßen Verbindungen sind in der nachfolgenden Tabelle mit Nummern versehen worden, die den Nummern dieser Verbindungen in den Beispielen entsprechen.

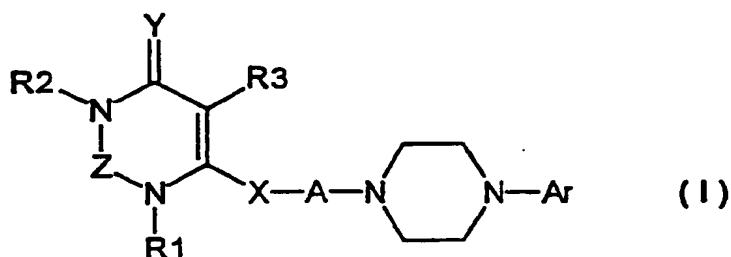
Tabelle

Affinität der erfindungsgemäßen Verbindungen zu α_1 -Rezeptor-Subtypen und 5-HT_{1A}-Rezeptoren, ausgedrückt in pK_I-Werten

B-Nr.	Verbindung Nr.	Rezeptoraffinität		
		α_{1A}	α_{1B}	5-HT _{1A}
B8805-004	1	8,3	8,3	8,9
B8805-005	2	9,4	9,4	7,9
B8805-006	3	9,3	7,2	9,4
B8805-015	4	9,0	9,0	7,4
B8805-016	5	8,3	6,6	8,6
B8805-029	6	9,4	7,5	9,7
B8805-031	7	9,2	7,4	9,1
B8805-035	8	9,2	7,5	10,0
B8805-033	9	8,7	5,8	9,7
B8805-032	10	8,1	8,1	9,3
B8805-037	11	9,6	7,9	9,3
B8905-001	12	7,6	7,6	8,2
B8905-002	13	7,7	7,7	9,6
B8905-006	14	6,6	6,6	6,7
B8905-020	15	8,3	6,9	8,8
B8705-036	16	8,7	7,3	9,0
B8805-012	17	7,3	7,3	8,6
B8805-022	18	8,2	6,9	7,8
B8805-036	19	7,5	7,5	8,0
B8905-022	20	7,0	5,2	8,7
B8905-030	21	< 5	< 5	8,3

Patentansprüche

1. Verbindungen der Formel I,



worin

R1 1-4C-Alkyl bedeutet,

R2 1-4C-Alkyl bedeutet,

R3 Wasserstoff (H), 1-7C-Alkenyl, 1-4C-Alkoxy, Halogen, Halo-1-4C-alkyl, Cyan-1-4C-alkyl, 1-4C-Alcoxycarbonyl, Nitro, Hydroxyiminomethyl, Methoxyiminomethyl oder eine Gruppe -CH₂-RI bedeutet, worin RI den in der Formel I an den Substituenten R3 gebundenen Rest bedeutet,

A einen geradkettigen oder verzweigten 1-5C-Alkylenrest bedeutet,

Ar einen durch R4, R5 und R6 substituierten Phenylrest bedeutet, worin

R4 Wasserstoff, Halogen, Nitro, Trifluormethyl, Hydroxy, 1-4C-Alkoxy, ganz oder teilweise durch Fluor substituiertes 1-4C-Alkoxy, Amino oder 1-4C-Alkylcarbonylamino bedeutet,

R5 Wasserstoff, Halogen oder 1-4C-Alkoxy bedeutet und

R6 Wasserstoff oder 1-4C-Alkoxy bedeutet, oder worin

R4 und R5 zueinander orthoständig sind und gemeinsam einen

1-Hydroxymethyl-ethylendioxyrest [-O-CH(CH₂OH)-CH₂-O-] bedeuten und

R6 Wasserstoff bedeutet,

X die Gruppierung NH oder CO-NH bedeutet,

Y Sauerstoff (O) oder Schwefel (S) bedeutet und

Z CO oder SO₂ bedeutet,

und ihre Salze,

- 25 -

wobei

- R3 nicht Wasserstoff (H), 1-7C-Alkyl, Halogen oder Nitro bedeutet, wenn
- R4 Wasserstoff, Halogen, 1-4C-Alkoxy oder Trifluormethyl,
- R5 Wasserstoff, Halogen oder 1-4C-Alkoxy,
- R6 Wasserstoff oder 1-4C-Alkoxy,
- X die Gruppierung NH,
- Y Sauerstoff (O) und
- Z CO bedeutet.

2. Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1, worin

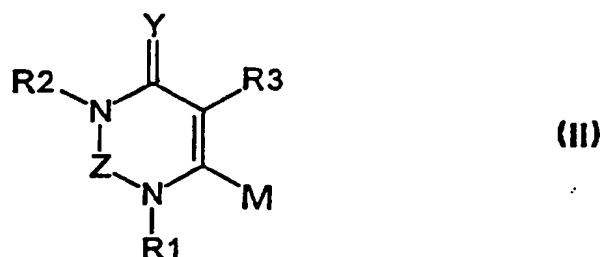
- R1 1-4C-Alkyl bedeutet,
 - R2 1-4C-Alkyl bedeutet,
 - R3 Wasserstoff (H), 1-4C-Alkyl, 3-4C-Alkenyl, 1-4C-Alkoxy, Cyan-1-4C-alkyl, 1-4C-Alkoxy carbonyl, Hydroxyiminomethyl, Methoxyiminomethyl oder eine Gruppe $-\text{CH}_2\text{-RI}$ bedeutet, worin RI den in der Formel I an den Substituenten R3 gebundenen Rest bedeutet,
 - A einen geradkettigen 2-4C-Alkylenrest bedeutet,
 - Ar einen durch R4, R5 und R6 substituierten Phenylrest bedeutet, worin
 - R4 Wasserstoff, Halogen, Nitro, Hydroxy, 1-4C-Alkoxy, ganz oder teilweise durch Fluor substituiertes 1-4C-Alkoxy, Amino oder 1-4C-Alkylcarbonylamino bedeutet,
 - R5 Wasserstoff, Halogen oder 1-4C-Alkoxy bedeutet und
 - R6 Wasserstoff oder 1-4C-Alkoxy bedeutet, oder worin
 - R4 und R5 zueinander orthoständig sind und gemeinsam einen 1-Hydroxy-methyl-ethylendioxyrest $[-\text{O}-\text{CH}(\text{CH}_2\text{OH})-\text{CH}_2-\text{O}-]$ bedeuten und
 - R6 Wasserstoff bedeutet,
 - X die Gruppierung NH oder CO-NH bedeutet,
 - Y Sauerstoff (O) oder Schwefel (S) bedeutet und
 - Z CO oder SO_2 bedeutet,
- und ihre Salze,

wobei

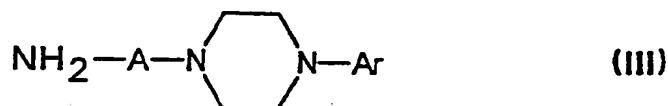
- R3 nicht Wasserstoff (H) oder 1-4C-Alkyl bedeutet, wenn
- R4 Wasserstoff, Halogen oder 1-4C-Alkoxy,
- R5 Wasserstoff, Halogen oder 1-4C-Alkoxy,
- R6 Wasserstoff oder 1-4C-Alkoxy,
- X die Gruppierung NH,
- Y Sauerstoff (O) und
- Z CO bedeutet.

3. Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1, worin**R1 1-4C-Alkyl bedeutet,****R2 1-4C-Alkyl bedeutet,****R3 Wasserstoff (H), 1-4C-Alkenyl, 1-4C-Alkoxy, Cyan-1-4C-alkyl, 1-4C-Alkoxycarbonyl, Hydroxyiminomethyl, Methoxyiminomethyl oder eine Gruppe $-\text{CH}_2\text{-RI}$ bedeutet, worin RI den in der Formel I an den Substituenten R3 gebundenen Rest bedeutet,****A einen Trimethylenrest bedeutet,****Ar einen durch R4, R5 und R6 substituierten Phenylrest bedeutet, worin R4 Wasserstoff, Halogen, Nitro, Hydroxy, 1-4C-Alkoxy oder ganz oder teilweise durch Fluor substituiertes 1-4C-Alkoxy bedeutet,****R5 Wasserstoff, Halogen oder 1-4C-Alkoxy bedeutet und****R6 Wasserstoff oder 1-4C-Alkoxy bedeutet, oder worin****R4 und R5 zueinander orthoständig sind und gemeinsam einen 1-Hydroxy-methyl-ethylendioxyrest $[-\text{O}-\text{CH}(\text{CH}_2\text{OH})-\text{CH}_2-\text{O}-]$ bedeuten und****R6 Wasserstoff bedeutet,****X die Gruppierung NH oder CO-NH bedeutet,****Y Sauerstoff (O) bedeutet und****Z CO bedeutet,****und ihre Salze,****wobei****R3 nicht Wasserstoff (H) oder 1-4C-Alkyl bedeutet, wenn****R4 Wasserstoff, Halogen oder 1-4C-Alkoxy,****R5 Wasserstoff, Halogen oder 1-4C-Alkoxy,****R6 Wasserstoff oder 1-4C-Alkoxy und****X die Gruppierung NH bedeutet.****4. Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß man****a) Verbindungen der Formel II,**

- 27 -

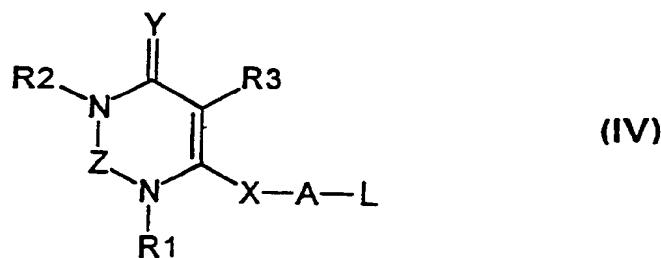


worin R1, R2, R3, Y und Z die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben und M eine Abgangsgruppe (z.B. -Br oder -Cl) oder eine an eine Carbonylgruppe gebundene Abgangsgruppe (z.B. -CO-Br oder -CO-Cl) bedeutet, mit Verbindungen der Formel III,



worin A und Ar die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben umsetzt, oder daß man

b) Verbindungen der Formel IV,



worin R1, R2, R3, A, X, Y und Z die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben und L eine Abgangsgruppe (z.B. ein Halogenatom) bedeutet, mit Verbindungen der Formel V,



worin Ar die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung hat, umsetzt, oder daß man

- c) Verbindungen der Formel I, in denen R3 Wasserstoff bedeutet, mit solchen reaktiven Verbindungen umsetzt, die - unter Abspaltung dieses Wasserstoffatoms in einer Kondensationsreaktion, oder unter Addition dieses Wasserstoffatoms an eine Doppelbindung - den gewünschten, von Wasserstoff verschiedenen Substituenten R3 ergeben, oder daß man
- d) zur Herstellung der Verbindungen I, in denen R3 die Gruppe $-\text{CH}_2\text{-R}1$ bedeutet, Verbindungen der Formel I, in denen R3 Wasserstoff bedeutet, mit Formaldehyd umsetzt, oder daß man
- e) zur Herstellung der Verbindungen I, in denen R3 Hydroxyiminomethyl bedeutet, Verbindungen der Formel I, in denen R3 $-\text{CH=O}$ bedeutet, mit Hydroxylamin umsetzt, oder daß man
- f) zur Herstellung der Verbindungen I, in denen R3 Methoxyiminomethyl bedeutet, Verbindungen der Formel I, in denen R3 Hydroxyiminomethyl bedeutet, methyliert, oder daß man
- g) zur Herstellung der Verbindungen I, in denen Y Schwefel (S) bedeutet, Verbindungen der Formel I, in denen Y Sauerstoff (O) bedeutet, sulfidiert, oder daß man

- 29 -

- h) zur Herstellung der Verbindungen I, in denen R4 Amino bedeutet, Verbindungen der Formel I, in denen R4 Nitro bedeutet, reduziert, oder daß man
- i) zur Herstellung der Verbindungen I, in denen R4 1-4C-Alkylcarbonylamino bedeutet, Verbindungen der Formel I, in denen R4 Amino bedeutet, acyliert,

und daß man gewünschtenfalls anschließend erhaltene Verbindungen der Formel I in ihre Salze überführt, oder daß man erhaltene Salze in die freien Verbindungen überführt.

5. Arzneimittel enthaltend eine oder mehrere Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1 und/oder ihre pharmakologisch verträglichen Salze.

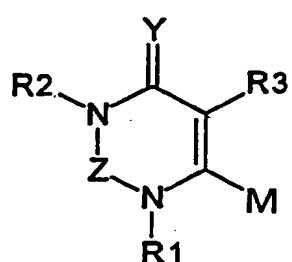
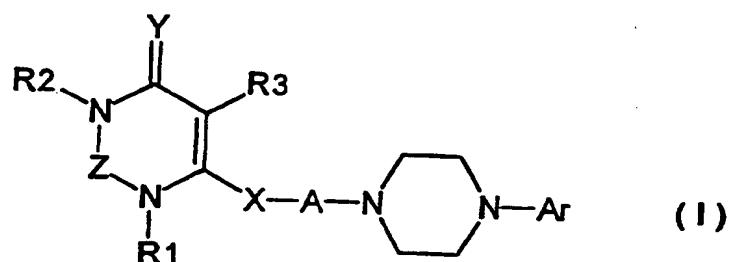
6. Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1 und/oder ihre pharmakologisch verträglichen Salze zur Anwendung bei der Behandlung von Krankheiten, die durch 5-HT_{1A}-Agonisten bzw. α₁-Adrenozeptorenblocker therapierbar sind.

7. Verwendung von Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1 und ihren pharmakologisch verträglichen Salzen zur Herstellung von Arzneimitteln für die Behandlung von Krankheiten, die durch 5-HT_{1A}-Agonisten bzw. α₁-Adrenozeptorenblocker therapierbar sind.

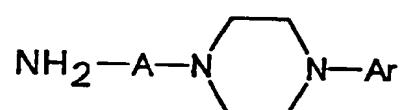
8. Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1 und/oder ihre pharmakologisch verträglichen Salze zur Anwendung bei der Behandlung und/oder Prophylaxe von Krankheiten, die auf zentralnervösen Störungen beruhen.

9. Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1 und/oder ihre pharmakologisch verträglichen Salze zur Anwendung bei der Behandlung und/oder Prophylaxe von Krankheiten, die im Zusammenhang mit einer erhöhten Muskelkontraktion im Urogenitaltrakt (neurogene Blase, Prostatahypertrophie etc.) stehen.

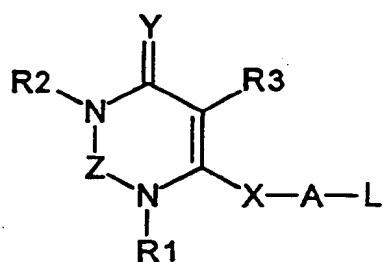
FORMELBLATT



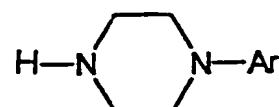
(II)



(III)



(IV)



(V)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Intern. Application No PCT/EP 95/04802

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 6 C07D239/54 C07D239/60 C07D285/16 A61K31/505

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
IPC 6 C07D

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US,A,3 957 786 (K. KLEMM ET AL.) 18 May 1976 cited in the application see the whole document ---	1,4,5
A	DE,A,33 26 118 (BYK GULDEN LOMBERG) 9 February 1984 see page 36 - page 38; claims -----	1

Further documents are listed in the continuation of box C.

Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

T later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

X document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

Y document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

& document member of the same patent family

1

Date of the actual completion of the international search

Date of mailing of the international search report

22 March 1996

02. 04. 96

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax. (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Francois, J

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

Intern:	SI Application No
	PCT/EP 95/04802

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US-A-3957786	18-05-76	AT-A- 302359 AT-B- 318651 BE-A- 755015 BG-A- 17585 BG-A- 17795 BG-A- 17796 CA-A- 956944 CH-A- 582173 CH-A- 551990 DE-A- 1942405 FR-A,B 2073300 GB-A- 1309324 LU-A- 61527 NL-A- 7012364 SE-B- 386448 US-A- 4067982	15-09-72 11-11-74 01-02-71 10-11-73 25-12-73 25-12-73 29-10-74 30-11-76 31-07-74 16-09-71 01-10-71 07-03-73 22-06-71 23-02-71 09-08-76 10-01-78
DE-A-3326118	09-02-84	NONE	

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Intern. Aktenzeichen
PCT/EP 95/04802

A. KLASIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
IPK 6 C07D239/54 C07D239/60 C07D285/16 A61K31/505

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)
IPK 6 C07D

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	US,A,3 957 786 (K. KLEMM ET AL.) 18.Mai 1976 in der Anmeldung erwähnt siehe das ganze Dokument ---	1,4,5
A	DE,A,33 26 118 (BYK GULDEN LOMBERG) 9.Februar 1984 siehe Seite 36 - Seite 38; Ansprüche -----	1

Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

'A' Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonderer bedeutsam anzusehen ist

'E' älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

'L' Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchebericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

'O' Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung,

eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

'P' Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

'T' Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

'X' Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

'Y' Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann nabeliegend ist

'Z' Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

Abmeldedatum des internationalen Rechercheberichts

22.März 1996

02. 04. 96

Name und Postanschrift der internationale Recherchebehörde
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+ 31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+ 31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Francois, J

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internat.	des Altkennzeichen
PCT/EP 95/04802	

Im Recherchenbericht angeführter Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
US-A-3957786	18-05-76	AT-A- 302359 AT-B- 318651 BE-A- 755015 BG-A- 17585 BG-A- 17795 BG-A- 17796 CA-A- 956944 CH-A- 582173 CH-A- 551990 DE-A- 1942405 FR-A,B 2073300 GB-A- 1309324 LU-A- 61527 NL-A- 7012364 SE-B- 386448 US-A- 4067982	15-09-72 11-11-74 01-02-71 10-11-73 25-12-73 25-12-73 29-10-74 30-11-76 31-07-74 16-09-71 01-10-71 07-03-73 22-06-71 23-02-71 09-08-76 10-01-78
DE-A-3326118	09-02-84	KEINE	